

  
**DialogWeb**☒ Targeted Search☒ Records for: *Derwent World Patents*

Output

Format: Full Record

Output as: Browser

Modify

select  
☒ all ☐ none

Records 1 of 1 In full Format

☒ 1. 1/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000874557

WPI Acc No: 1972-34536T/197222

2-thiazolyl-benzimidazoles prodn - from thiazole-4-carboxy-  
acid and ethylchloroformate with phenylenediamine via thiazolyl-carbo

Patent Assignee: FINOTTO M (FIN -I); FINOTTO M (FINO-I)

Number of Countries: 004 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2062265	A					197222 B
JP 47009471	A					197224
FR 2110141	A					197239
IT 1033046	B	19790710				197949

Priority Applications (No Type Date): IT 7031191 A 19701031

Abstract (Basic): DE 2062265 A

Cpds. of formula (I) are prepd. from thiazole-4-carboxylic acid and ethylchloroformate in presence of triethylamine, and by condensing the resulting mixed anhydride (not isolated) with o-phenylenediamine at room temp. to the novel thiazole-4-(o-aminophenyl)-caboxamide which is cyclised at pref. 150 degrees C to (I) in presence of 85% H3PO4.

Title Terms: THIAZOLYL; PRODUCE; THIAZOLE; CARBOXY; ACID; PHENYLENEDIAMINE; THIAZOLYL; CARBO

Derwent Class: B02; E13

International Patent Class (Additional): C07D-039/38; C07D-091/32

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D05; B07-F01; E06-D05; E07-F01

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* M126 M116 M320 M280 D711 F710 N000 M511 M521 M530 M540 M720 M412 M902

\*02\* H1 J6 M123 M136 M320 M280 F710 G100 M531 H141 J311 M510 M521 M540 M710 M413 M902

Chemical Fragment Codes (M3):

\*03\* M126 M116 M320 M280 D711 F710 N020 N000 N330 N303 N304 N305 N306 M511 M521 M530 M540 M720 M412 M902

\*04\* H1 J6 M123 M136 M320 M280 F710 G100 M531 H141 J311 M510 J0 M521 M540 M710 M413 M902

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

©1997-2004 Dialog, a Thomson business - Version 2.3



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

B3

51

Int. Cl.:

C 07 d, 49/38

C 07 d, 91/32

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p, 9

12 p, 4/01

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 062 265

Aktenzeichen: P 20 62 265.5

Anmeldetag: 17. Dezember 1970

Offenlegungstag: 18. Mai 1972

Ausstellungspriorität: —

50

Unionspriorität

52

Datum:

31. Oktober 1970

53

Land:

Italien

51

Aktenzeichen:

31191 A-70

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidiazolen

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Finotto, Martino, Mailand (Italien)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Berg, W. J., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Stapf, O. F., Dipl.-Ing.;  
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Erfinder ist der Anmelder

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2062265

ORIGINAL INSPECTED

5.72 209 821/1051

5/100

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stapp, 8 München 2, Hilblestraße 20

Unser Zeichen

20 345

Datum

17. Dez. 1970

Anwaltsakte 20 345

Martino FINOTTO, Milano / Italien

---

Verfahren zur Herstellung von substituierten Benz-  
imidazolen

---

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen, insbesondere von Benzimidazolen mit einem heterocyclischen Substituenten in 2-Stellung, wie z.B. 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol.

Bislang werden diese substituierten Benzimidazole beispielsweise gemäß der Schweizer Patentschrift 423 789 durch Kondensation von 4-Thiazolcarbonsäure oder deren

V/My

209821/1051

- 2 -

BAD ORIGINAL

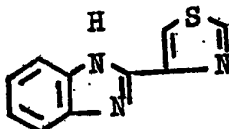
Analogen, wie z.B. deren Ester oder Amide mit o-Phenylen-diamin in Polyphosphorsäure bei 200 bis 350°C drei oder mehr Stunden hergestellt. Die Verfahrensbedingungen dieser Methode sind hinsichtlich Zeitdauer, Temperatur und eingesetzten Stoffen sehr scharf, was zu einer beträchtlichen Zerstörung der Reaktionsteilnehmer und zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte führt. Die Anwesenheit der letzteren macht die Reinigung des Endprodukts sehr schwierig, umständlich und aufwendig.

Gemäß einem anderen Verfahren, das beispielsweise in der Schweizer Patentschrift 423 791 beschrieben wird, können diese Benzimidazol-Derivate aus dem Chlorid der 4-Thiazolcarbonsäure oder deren Analogen durch Kondensation mit o-Nitroanilin oder ähnlichen Nitrophenylaminen und anschließende Reduktion und Zyklisierung des erhaltenen Produkts hergestellt werden. Dieses Verfahren weist deshalb Nachteile auf, weil die Halogenide der Thiazolsäuren nicht einfach herzustellen und zu reinigen sind und die Reduktion derart durchgeführt werden muß, daß die heterocyclischen Kerne geschützt werden, was nur mit größter Vorsicht möglich ist.

Gemäß einem anderen Verfahren, das beispielsweise in der Schweizer Patentschrift 423 790 beschrieben wird, können die gleichen Verbindungen aus o-Phenyldiamin und Thiazol-

aldehyden hergestellt werden; jedoch ist die Herstellung dieser Aldehyde insbesondere in technischem Maßstab zu schwierig.

Die vorstehend aufgezeigten Nachteile werden gemäß der vorliegenden Erfindung durch ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen und insbesondere des 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazols der Formel (I)

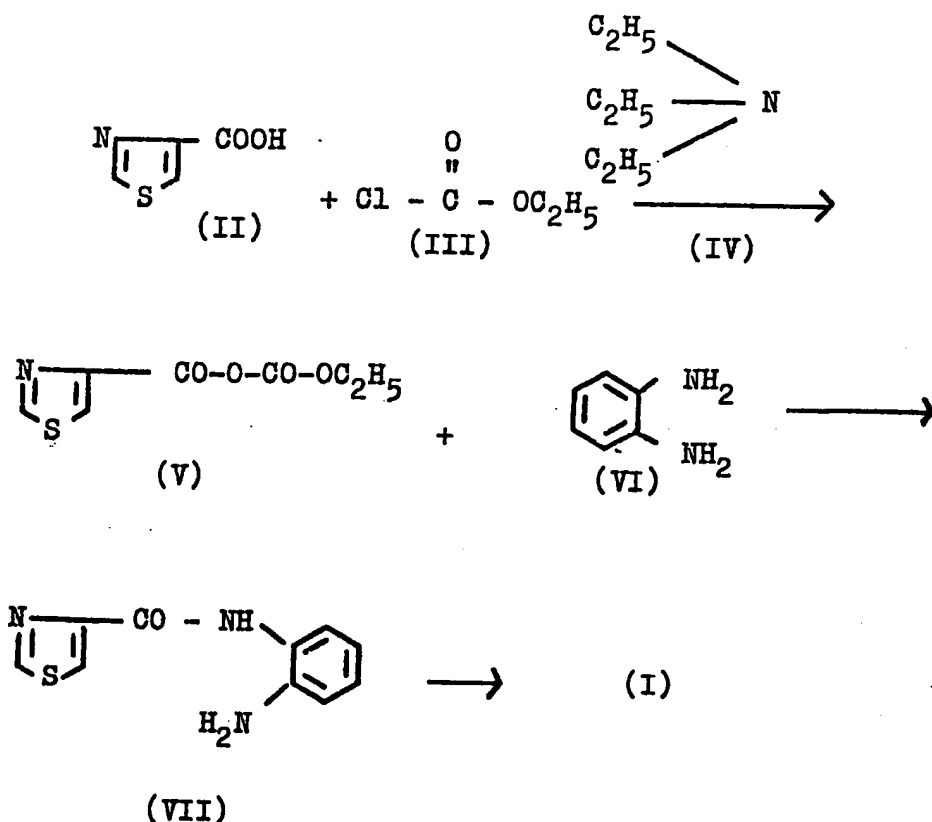


(I)

behoben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man auf kaltem Wege das gemischte Anhydrid aus 4-Thiazolcarbonsäure und Äthylchlorformiat mit o-Phenylendiamin zur Umsetzung bringt und das erhaltene Zwischenprodukt unter wirklich schwachen und betriebsmäßig bequemen Bedingungen zyklisiert. Das gemischte Anhydrid wird nicht isoliert.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand des nachfolgenden Reaktionsschemas und der anschließenden Beschreibung näher erläutert:





Die 4-Thiazolcarbonsäure der Formel (II), hergestellt gemäß Helv.Chim.Acta, 25, 362 (1945) wird bei Raumtemperatur mit Äthylchlorformiat (III) in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, zur Umsetzung gebracht.

Die Bedingungen sind von der Art, wie sie für Trimethoxybenzamid in Ber. 82, 859 (1959) beschrieben wurden, und es wird in Gegenwart eines tertiären Amins (IV) abgeschieden, das den bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoff aufnimmt. Einer Lösung aus dem gemischten Anhydrid (V) wird ein Äquivalent o-Phenylendiamin (VI) zugesetzt, und

es wird, jeweils bei Raumtemperatur, das entsprechende Monoamid (VII) mit Ausbeuten von ca. 50% der Theorie, bezogen auf eingesetzte Säure und Amin, erhalten.

Es ist offensichtlich, daß das kennzeichnende, neue und vorteilhafte Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens in der unter milden Bedingungen erfolgenden Herstellung mittels der leicht herstellbaren oder zugänglichen Monothiazolyl- bzw. ihm analogen Derivaten des o-Phenylendiamins liegt.

Diese Verbindungen kristallisieren aus der benzolischen Reaktionslösung in reiner Form aus und können unmittelbar zur Cyclisierung zu Benzimidazolen eingesetzt werden.

Die Cyclisierung wird durch Erhitzen dieser Amide im Verlauf von wenigen Minuten auf den Schmelzpunkt oder besser auf 150°C in 85%iger Phosphorsäure oder in Gegenwart von Entwässerungsmitteln wie Kaliumhydrogensulfat durchgeführt.

Ein Merkmal von wirtschaftlicher Bedeutung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Herstellung von Monoamiden zwischen Thiazolsäuren und o-Phenylendiamin unter wirklich milden Bedingungen.

B e i s p i e l

2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazolsäure.

In einen 2-Liter-Kolben mit Rührer und Tropfenabscheider werden 32,5 (0,25 Mol) Thiazolcarboxylat, 1000 ccm Benzolanhydrid und 27 g Triäthylamin eingegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 37,5 g Äthylchlorformiat tropfenweise zugesetzt.

Es wird etwa weitere zwei Stunden gerührt und dann tropfenweise eine benzolische Lösung von o-Phenylendiamin (27 g) zugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur drei Stunden lang gerührt und der Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknung an der Luft wird mit kaltem Wasser in einem Glas geschüttelt, das entstandene Amid abfiltriert und im Ofen bei 100°C getrocknet; es weist einen Schmelzpunkt von 203 bis 204°C auf.

Aus dem Wasser wird das Triäthylamin wiedergewonnen. Eine 25%ige Lösung dieses Produkts in 85%iger  $H_3PO_4$  wird 15 min unter Rühren auf 150 bis 170°C erhitzt und nach Abkühlen in gemahlene Eis geschüttet.

Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und bei 100°C getrocknet. Anschließend wird es aus Essigsäure umkristallisiert. Fp 304 bis 305°C.

Obwohl nur ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben wurde, wird es dem Fachmann leicht fallen, zahlreiche Änderungen und Abwandlungen auszuarbeiten, welche sämtliche als in den Erfindungsbereich fallend zu betrachten sind.

Patentansprüche:

## P a t e n t a n s p r ü c h e :

① Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolen, insbesondere von Benzimidazolen mit einem heterocyclischen Substituenten in 2-Stellung, dadurch gekennzeichnet, daß man Thiazol-4-carbonsäure bzw. eine zu ihr analoge Carbonsäure mit einem Chloroformester zum gemischten Anhydrid umsetzt, dieses anschließend mit o-Phenylendiamin zur Umsetzung bringt und das entstehende Monamid unter milden Bedingungen cyclisiert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol und analogen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man auf kaltem Wege das gemischte Anhydrid aus 4-Thiazolcarbonsäure und Äthylchlorformiat mit o-Phenylendiamin umsetzt und das unter milden Bedingungen erhaltene Zwischenprodukt anschließend cyclisiert.

3. Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung zwischen dem gemischten Anhydrid (V) und o-Phenylendiamin unter Bildung des entsprechenden Monamids (VII) bei Raumtemperatur ausführt.

4. Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Cyclisierung des Mon-

2062265

- 9 -

amids (VII) durch Erhitzen innerhalb weniger Minuten auf den Schmelzpunkt oder auf etwa 150°C in 85%iger Phosphorsäure; gegebenenfalls in Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln, durchführt.

5. Als neue Zwischenprodukte, die mittels Umsetzung zwischen Thiazolsäuren und o-Phenylendiamin erhaltenen Monoamide.

209821/1051

COPY BAD ORIGINAL